

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許出願公告番号

特公平7-74152

(24) (44)公告日 平成7年(1995)8月9日

(51)Int.Cl.*	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/17	ADA	9454-4C		
9/08	M			
31/045	AAH	9454-4C		
31/135		9454-4C		
31/165		9454-4C		

請求項の数1(全6頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平2-192111	(71)出願人	99999999 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(22)出願日	平成2年(1990)7月19日	(72)発明者	船戸 利明 徳島県徳島市中前川町5丁目1-20
(65)公開番号	特開平3-291221	(72)発明者	林 義人 徳島県板野郡松茂町広島字北川向二ノ越26 -1
(43)公開日	平成3年(1991)12月20日	(72)発明者	井上 寿夫 徳島県徳島市中吉野町3-46-2
(31)優先権主張番号	特願平1-196461	(72)発明者	道重 正美 徳島県鳴門市鳴門町三ツ石芙蓉山下57-77
(32)優先日	平1(1989)7月27日	(72)発明者	村瀬 俊一 徳島県板野郡北島町新喜来字二分1-39
(33)優先権主張国	日本(J P)	(74)代理人	弁理士 三枝 英二(外2名)
(31)優先権主張番号	特願平2-9949		
(32)優先日	平2(1990)1月18日		
(33)優先権主張国	日本(J P)		

審査官 松浦 新司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 皮膚外用液剤

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記組成範囲の各成分と精製水とを必須成分として含有することを特徴とする皮膚外用液剤。

尿 素	8 ~23w/v%
ジフェンヒドラミン	0.3~.4w/v%
リドカイン	0.5~ 5w/v%
エタノール及び/又はイソプロピルアルコール	40 ~70 w/v%
保湿剤	0.1~30w/v%

【発明の詳細な説明】

産業上の利用分野

本発明は皮膚外用液剤、詳しくは乾燥皮膚治療作用及び鎮痒作用を合せ持つ新しい皮膚外用液剤に関する。

従来技術とその課題

最近医療福祉の現場において、乾燥性皮膚疾患の問題が

2

大きく取り沙汰されるようになってきた。

乾燥性皮膚疾患は、アトピー性皮膚炎、老人性乾燥皮膚症等に代表されるように、皮膚が乾燥、角化するだけでなく、常に搔痒症を伴う疾患である。特に老人性乾燥皮膚症について詳述すれば、高齢者の皮膚は加齢と共にホルモンの分泌量が減り、皮脂の分泌が少なくなることによって乾燥、角化しやすくなり、それら伴って、湿疹、かゆみ等が生じ、全身に亘る皮膚炎となることもあり、とりわけ寝たきり老人にとっては、かゆみが不眠やいら

10 いら、食欲不振等の二次的障害をもたらすともいわれ、高齢化社会へと向かっている現在、上記問題はもはや一部の人のものとはいえなくなっている。

また近年環境及び衣食住のスタイルの急激な変化によりアレルギー患者が増えつつあり、それに伴いアレルギーを引き起こすアトピー性皮膚炎の患者も急増している。

Best Available Copy

之等の患者は皮膚の乾燥や荒れによる外見上の問題と激しいかゆみによる不快感、更に精神的な不安や苦痛に悩まされている。

乾燥性皮膚疾患は、上述した病因のためにその治療が困難であり、更に悪いことはかゆみにより搔痕や血痂を生じ、病態が悪化する傾向がある。従ってその治療には、皮膚の乾燥だけでなくかゆみも抑えることができる薬剤が必要となる。

しかるに現在、乾燥性皮膚疾患に対して用いられている皮膚外用剤としては、多くの製品が市販されているが、之等はいずれも上記乾燥性皮膚疾患の治療に合致する性能を具备するものではない。即ち、市販の皮膚外用剤は乾燥皮膚又は搔痒のどちらか一方にしか作用を示さず、一剤で両方を治療できるものは存在していない。従って、市販品を乾燥性皮膚疾患の治療に用いる場合は、二剤を併用しなければならず、患者にとって極めて不便である。また市販の皮膚外用剤は殆どの場合それらの剤型は軟膏剤かクリーム剤であり、之等は使用者にとり、べたつき感等を不快感を伴い、また使用部に埃等の異物が付着しやすくなる問題があり、乾燥性皮膚疾患に対しては好ましいものではない。

一方、病院内処方として、クロタミン製剤やコルチコステロイド製剤に有効量の尿素を配合したものが知られている〔皮膚疾患と外用製剤（南山堂）参照〕が、之等は上記市販品を単に混合したものに過ぎず、剤型も必然的に軟膏剤かクリーム剤に限定され、不快感や異物付着の問題を解消され得ない。

以上のように、従来の皮膚外用剤はこれを乾燥性皮膚疾患に適用するには問題があり、この問題を解決した外用剤、即ち乾燥皮膚と搔痒との両方に効き目を示し且つ使用感が良好で異物付着の問題のない新しい外用剤が斯界で要望されている。

課題を解決するための手段

本発明の目的は、斯界で要望されている乾燥性皮膚疾患患者への適用に適しており、従来の外用剤に見られる問題を全て解消された新しい外用剤を提供することにある。

本発明者らは、上記目的より鋭意研究を重ねた結果、下記に示す特定組成、即ち特定の乾燥皮膚治療作用をもつ薬剤、鎮痒剤及び保湿剤の所定量を、基剤としてのエタノール及び／又はイソプロピルアルコールに配合してなる液剤形態の外用剤を調製するに成功し、該外用剤が上記目的に合致することを見出だし、ここに本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は下記組成範囲の各成分と精製水とを必須成分として含有することを特徴とする皮膚外用液剤に係わる。

尿 素	8 ~ 23w/v%
ジフェンヒドラミン	0.3~ 4w/v%
リドカイン	0.5~ 5w/v% 50

エタノール及び／又はイソプロピルアルコール40 ~70 w/v%

保湿剤 0.1~30w/v%

本発明の皮膚外用剤は、上記特定組成を有する液剤形態としたことに基づき、乾燥皮膚治療作用と鎮痒作用とを合せ有し、しかも使用感に優れ且つ異物付着の問題を伴わない利点を有している。

また本発明皮膚外用剤は、尿素の分解及びそれにより生成するアンモニアの量が少ない点で、より安定である利点をも有している。

本発明液剤において、尿素は乾燥皮膚治療の薬効成分として用いられるものであり、その配合量は上記薬効を示すのに充分な量、即ち全組成物の8~23% (w/v%、以下同じ)、好ましくは10~20%の範囲から選択されるのが重要であり、この範囲を外れる量、特に上記範囲を下回る量で用いる場合、本発明所期の効果は奏し得なくなる。

また、本発明液剤は抗ヒスタミン剤としてのジフェンヒドラミン及び局所麻酔剤としてのリドカインのそれぞれ所定量を含有することが重要である。之等はいずれも鎮痒成分として働くものであり、該抗ヒスタミン剤としてのジフェンヒドラミンは、その塩酸塩、タンニン酸塩等の薬理的に許容される塩の形態で利用することもできる。之等の配合量は、抗ヒスタミン剤としてのジフェンヒドラミンの場合、0.3~4%、好ましくは0.5~2%の範囲、また局所麻酔剤としてのリドカインの場合、0.5~5%、好ましくは1~3%の範囲とするのがよく、之等配合量範囲において、本発明所期の効果を奏し得る。本発明の皮膚外用液剤には、上記各必須薬効成分の他

30 に、之等各成分の薬効を補うために、他の同様の薬効成分を附加的に添加配合することもできる。上記他の薬効成分としては、乾燥皮膚治療成分として例えばサリチル酸等を、鎮痒成分として例えばクロタミン、マレイン酸クロルフェニラミン等を例示できる。但し之等の配合量は本発明製剤が液剤形態を保持する量とする必要がある。

本発明液剤は、更に保湿剤を必須成分として含有しており、これは尿素の保湿及び乾燥皮膚治療作用を助長する働きがある。該保湿剤としては、従来公知の各種のもののいずれでもよく、その具体例としては例えばグリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等の多価アルコール類、ポリエチレングリコール、ヒドロキシプロピルセルロース等の水溶性高分子物質、その他乳酸、乳酸ナトリウム等を例示できる。之等保湿剤の本発明液剤中への配合割合は、該保湿剤の種類により若干異なるが、0.1~30%の範囲から適宜選択されるのがよく、薬効成分の作用や製剤の妨げとならない量をするのはいうまでもない。

更に、本発明液剤は基剤としてエタノール及び又はイソプロピルアルコールを40~70%用いることを特徴とす

る。該エタノールは前記した本発明に必須の各成分の溶解力に優れ、また水ともよく混和するので、薬剤及び水分を皮膚から吸収し易くする作用があると共に、殺菌消毒作用をも有し、更に使用後は皮膚から速やかに蒸発するので、軟膏剤やクリーム剤のような基剤によるべとつき感を与えず、加えて蒸発熱を奪うことで皮膚に清涼感をもたらす利点がある。

本発明の皮膚外用液剤は、上記各成分を含有する限り、この製法は特に限定されるものではないが、一般には前記必須薬効成分を混合してエタノール及び／又はイソブロピルアルコールに溶解させた後、該溶液に保湿剤を添加し、これに適量の水を追加して均一な液剤形態することにより調製される。

また本発明液剤には、上記各成分以外に、必要に応じて他の薬効成分等、例えばカンフル、グリチルレチン酸、サリチル酸メチル等の消炎剤、メントール、ハッカ油等の清涼剤、ユーカリ油等の香料、トコフェロール等のビタミン類、消臭剤、安定化剤等を適宜添加配合することも可能である。

かくして調製される本発明の皮膚外用液剤は、これを適当な容器に充填して製品とされ、これは、一回にその適当量を患部に滴下又は塗布具等により塗布することにより適用される。また、スプレー容器に充填して噴霧方式により適用可能な製品形態とすることも可能である。

発明の効果

本発明の皮膚外用液剤は、一剤で乾燥皮膚治療と搔痒治療効果とを奏すことができ、特に乾燥性皮膚疾患の治療に好適であり、また使用感が非常に良好で、その適用時に異物付着等の問題もほとんど起らない利点がある。

実施例

以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明皮膚外用液剤の製造例を実施例として挙げ、次いで本発明液剤の有効性を明らかにする臨床試験例及び性能試験例を挙げる。

実施例 1

尿 素	10g
ジフェンヒドラミン塩酸塩	1g
リドカイン	2g
エタノール	45g
1,3-ブチレンジコール	20g
精製水	適 量
全 量	100ml

上記量の尿素、ジフェンヒドラミン塩酸塩及びリドカインの混合物に、エタノールを加えて攪拌溶解させた。更に得られた溶液に上記量の1,3-ブチレンジコールを加えた後、精製水を追加して全量を100mlとして、本発明皮膚外用液剤を調製した。

実施例 2

尿 素	10g
ジフェンヒドラミン塩酸塩	1g

リドカイン	2g
カンフル	1g
酢酸トコフェノール	0.3g
エタノール	55g
1,3-ブチレンジコール	10g
乳酸ナトリウム	5g
精製水	適 量

全 量	100ml
-----	-------

上記各成分の所定量を用いて、実施例1と同様にして、本発明皮膚外用液剤を調製した。

実施例 3

尿 素	10g
ジフェンヒドラミン	1g
リドカイン	4g
ハッカ油	0.1g
エタノール	70g
ヒドロキシプロピルセルロース	0.1g
精製水	適 量
全 量	100ml

上記各成分の所定量を用いて、実施例1と同様にして、本発明皮膚外用液剤を調製した。

実施例 4

尿 素	8g
ジフェンヒドラミン塩酸塩	0.3g
リドカイン	0.5g
カンフル	1g
メントール	0.3g
β -グリチルレチン酸	0.2g
エタノール	50g
1,3-ブチレンジコール	10g
乳酸ナトリウム	5g
グリセリン	5g
精製水	適 量
全 量	100ml

上記各成分の所定量を用いて、実施例1と同様にして、本発明皮膚外用液剤を調製した。

実施例 5

尿 素	20g
ジフェンヒドラミン塩酸塩	3g
リドカイン	0.5g
エタノール	40g
1,3-ブチレンジコール	10g
乳酸ナトリウム	5g
ヒドロキシプロピルセルロース	0.1g
精製水	適 量
全 量	100ml

上記各成分の所定量を用いて、実施例1と同様にして、本発明皮膚外用液剤を調製した。

実施例 6

尿 素	10g
-----	-----

7

ジフェンヒドラミン塩酸塩	1g	10
リドカイン	2g	
カンフル	1g	
酢酸トコフェノール	0.3g	
エタノール	43g	
グリセリン	10g	
乳酸ナトリウム	2g	
ヒドロキシプロピルセルロース	0.1g	
乳 酸	3g	
精製水	適 量	
全 量	100ml	

上記各成分の所定量を用いて、実施例1と同様にして、本発明皮膚外用液剤を調製した。

実施例 7

尿 素	10g	20
ジフェンヒドラミン塩酸塩	1g	
リドカイン	2g	
カンフル	1g	
酢酸トコフェノール	0.3g	
エタノール	43g	
ポリエチレングリコール400	10g	
乳酸ナトリウム	2g	
ヒドロキシプロピルセルロース	0.1g	
乳 酸	3g	
精製水	適 量	
全 量	100ml	

上記各成分の所定量を用いて、実施例1と同様にして、本発明皮膚外用液剤を調製した。

臨床試験例 1

施設（A、B及びCの3ヶ所）において、皮膚角化及び搔痒症状の見られる患者40名に対し、実施例6で調製した本発明皮膚外用液剤を1日2～3回4週間連続して単純塗布した。4週間後、症状の改善の程度を観察し次の基準により判定を行なった。

- 著 効…著しく改善された
- 有 効…かなり改善された
- やや有効…ある程度改善された
- 無 効…症状が不变である
- 悪 化…症状が悪化した

実施例6で調製した本発明皮膚外用液剤を用いた上記試験において、やや有効以上の症例数を第1表に、有効以上の症例数を第2表にそれぞれ示す。尚、この試験においては悪化症例は認められなかった。

第 1 表

症状	効果施設 やや有効以上			
	A	B	C	合計
手指の荒れ	3/3	1/2	5/6	9/11 (81.8%)
小児乾燥性皮膚	3/3	1/2	4/4	9/9 (100%)
老人乾皮症	5/5	2/2	11/13	18/20 (90%)
合計	11/11	5/6	20/23	36/40 (90%)

第 2 表

症状	効果施設 有効以上			
	A	B	C	合計
手指の荒れ	2/3	0/2	3/6	5/11 (45.5%)
小児乾燥性皮膚	3/3	1/2	4/4	8/9 (88.9%)
老人乾皮症	2/5	2/2	9/13	13/20 (65%)
合計	7/11	3/6	16/23	26/40 (65%)

上記各表に示す通り、実施例6で得た本発明皮膚外用液剤は、乾燥皮膚及び搔痒に対する治療効果を奏し得ることが明らかである。

また、実施例7で調製した本発明皮膚外用液剤を用いた上記試験におけるやや有効以上の症例数及び有効以上の症例数は、それぞれ第1表及び第2表と同様であり、この場合も悪化症例は認められず、本発明皮膚外用液剤が乾燥皮膚及び搔痒に対して治療効果を奏することが確認された。

更に、上記臨床試験においては、本発明皮膚外用液剤の使用による副作用がほとんど認められず、本発明液剤の安全性も確認された。

性能試験例 1 保湿能試験

実施例6で得た本発明皮膚外用液剤と、比較のため市販の皮膚外用剤A（商品名「ヒルドイド軟膏」、マルホ社製）及び同皮膚外用剤B（商品名「ケラチナミン乳液」、興和社製）について、それぞれ以下の通り保湿能試験を行なった。

即ち、皮膚疾患のない健康人10名に対して、それぞれの外用剤試料を等量ずつ1日2回2週間連続して単純塗布した。

上記塗布前、塗布開始7日後、同14日後及び塗布終了2日後のそれぞれの時期に、塗布箇所の皮膚電気伝導度を、HFインピーダンス（モデルIB-35S、IBS社製）を用いて測定し、また経皮水分喪失量を、エバポリメーターEPI（セルボ製）を用いて測定し、各測定値の平均値を

求めた。

得られた結果を第1図(皮膚の電気伝導度)及び第2図(経皮水分喪失量)に示す。

第1図は横軸に経過時間[0~14日=単純塗布期間(2回/日)及び14~16日=塗布中止期間]を、縦軸に電気伝導度($\mu\Omega$)をとり、各供試外用剤試料の結果

[(1) は実施例6で得た本発明皮膚外用液剤を、
 (2) は皮膚外用剤A(ヒルトイド軟膏)を、(3) は同皮膚外用剤B(ケラチナミン乳液)を示す]を示した
 グラフである。また第2図は横軸に同経過時間をとり、
 縦軸に桂皮水分喪失量($g/m^2 h$)をとり、同各供試外用
 剤試料[(1)~(3)]の結果を求めたグラフである。

*

* 上記各図により、本発明皮膚外用液剤は、市販品A及びBと比べて、皮膚電気伝導度が高く、経皮水分喪失量は同等もしくはそれ以下であることが判る。

従って、本発明皮膚外用液剤は保湿効果においても優れたものであることが確認される。

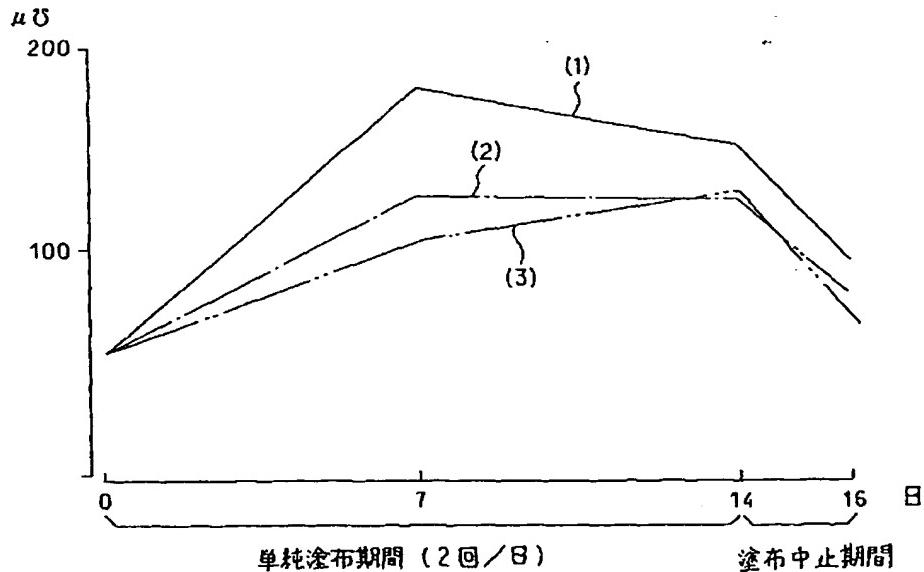
【図面の簡単な説明】

第1図は性能試験例1(保湿能試験)に従って本発明皮膚外用液剤を塗布適用後の経時的電気伝導度($\mu\Omega$)を調べたグラフである。

10 第2図は同性能試験例1(保湿能試験)に従って本発明皮膚外用液剤を塗布適用後の経時的経皮水分喪失量($g/m^2 h$)を調べたグラフである。

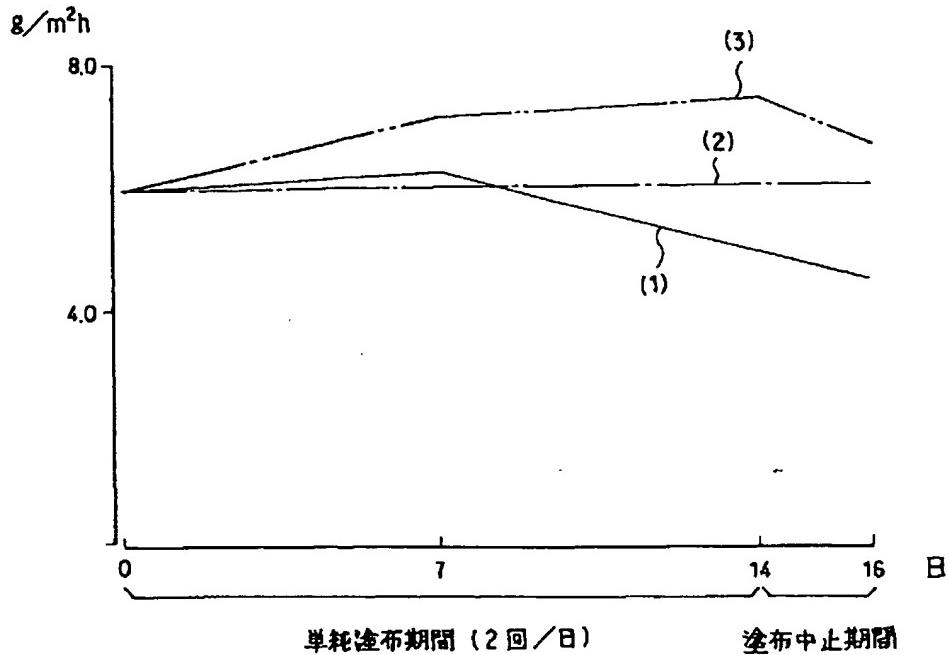
*

【第1図】



Rest Available Copy

【第2図】



フロントページの焼き

(51) Int. Cl.⁶ 識別記号 庁内整理番号 F I 技術表示箇所
 A 61 K 47/10 G

(72) 発明者 大野 仁嗣
 徳島県鳴門市鳴門町高島字南13-1番地 (56) 参考文献 高野正彦「今日の皮膚外用剤」(1981.
 5. 15) 南山堂, P. 366-373, P. 389
 -403

Best Available Copy